

Н. В. Богдасарова

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА КОНТРОЛЬ ЗА БОЛЕЗНЬЮ И УМЕНЬШЕНИЕ РАСХОДОВ НА БАЗИСНУЮ ТЕРАПИЮ

Витебский государственный
медицинский университет

Установлено, что применение базисной терапии при БА способствует урежению приступов и более легкому ее течению, но требует постоянной] применения фармакотерапии. Включение в терапию БА помимо тайледа неспецифической иммунотерапии определяет более высокий контроль за болезнью и позволяет уменьшить расходы на базисную терапию. Наибольшую длительность ремиссии мы получили при проведении САВ (специфической алерговакцинации), что позволило снизить объем базисной терапии, а следовательно и затраты на последующую фармакотерапию.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе противовоспалительная терапия детей с бронхиальной астмой рассматривается как основной метод лечения, позволяющий достичь клинической ремиссии при аллергических заболеваниях. Применение препаратов кромонового ряда (интал, тайлед) при бронхиальной астме, аллергическом рините, аллергическом конъюнктивите и топических глюкокортикоидов при указанных клинических формах, резистентных к нестероидной противовоспалительной терапии, способствуют достижению клинической ремиссии. При бронхиальной астме у детей достаточно эффективно и безопасно проведение комбинированной терапии низкими дозами ингаляционных глюкокортикоидов в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия, дюранными тео-

филлинами или антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

Проведение противовоспалительной терапии детям с бронхиальной астмой способствует урежению и более легкому течению ее, улучшению качества жизни. В то же время достигаемый при проведении противовоспалительной терапии у детей с бронхиальной астмой эффект не является стабильным, после отмены ее у многих больных отмечается обострение болезни. В связи с этим за последние годы наметилась тенденция к проведению более продолжительных курсов противовоспалительной терапии у детей с бронхиальной астмой [1].

Аллергенспецифическая иммунотерапия в настоящее время является единственным методом лечения, оказывающим позитивное влияние на течение аллергических болезней в долгосрочном плане. Терапевтическое воздействие ее связано с ослаблением пролиферации и усилением апоптоза Т-лимфоцитов, снижением продукции ИЛ4 и повышением продукции ИФ- γ , блокирующих антител, снижением продукции общего и специфических IgE и длительном проведении иммунотерапии. Аллергенспецифическая иммунотерапия высоко эффективна при бронхиальной астме [2, 3, 4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено сравнение 4-х методов лечения больных БА: базисной терапии, специфической алерговакцинации (САВ), сочетания базисной терапии и САВ, сочетания базисной терапии и неспецифической гипосенсибилизации по клиническим показателям.

Работа выполнена на базе аллергологического отделения Витебской областной детской клинической больницы. В исследование были включены 105 пациентов (60 мальчиков и 45 девочек) в возрасте от 2,2 до 15,5 лет (средний возраст $9,9 \pm 3,1$ года). Преобладали дети со среднетяжелой астмой (75 пациентов или 71,4%); у 24 (22,8%) больных диагностирована легкая

астма и у 6 (5,8%) - тяжелая бронхиальная астма. Длительность заболевания составила от 6 месяцев до 5 лет. Сопутствующие заболевания кожи в виде атопического дерматита отмечались у 47 пациентов (42%), ЛОР-органов - 58 (58%). В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на 4 группы методом случайной выборки (дезайн - сравнительное

открытое рандомизированное исследование в параллельных группах) (табл.1,2).

В первую группу были включены 20 пациентов, которые получали только базисную терапию. Преобладали дети дошкольного возраста (14 пациентов или 70%), которым был выставлен диагноз атопической бронхиальной астмы (АБА), среднетяжелое течение. Длительность за-

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу

Группа больных, метод лечения	Возраст				Пол		Всего
	До 3 лет	3-6 лет	7-11 лет	12-15 лет	М.	Ж.	
1 гр. Базис	6	8	4	2	11	9	20
2 гр. САВ	0	0	12	7	12	7	19
3 гр. Базис+САВ	0	3	14	12	17	12	29
4 гр. Базис+неспец. Иммуноterapia	5	12	11	9	20	17	37
Число больных	11	22	41	31	60	45	105
В %	10	20	40	30	55	45	100

Таблица 2

Клинико-анамнестические данные

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Сопутствующие заболевания				
Кожи	14	5	8	20
ЛОР-органов	6	14	21	17
Наследственность				
Отягощена	16	14	20	21
Нет	4	5	9	16
По тяжести течения				
Среднетяжелая	16	10	19	30
Тяжелая	2	0	0	4
Легкая	2	9	10	3
Длительность заболевания	До 3 лет	3-5 лет	> 5 лет	> 5 лет

Таблица 3

Показатели кожной сенсibilизации у больных бронхиальной астмой во время вводного периода

Показатели	Группы больных, число больных				
	1 гр. n=20	2 гр. n=19	3 гр. n=29	4 гр. n=37	Всего, % n = 105
Скарификационная проба с аллергенами домашней пыли					
- резко положительная 3-4 "+"	0	9	10	0	19 (19,2%)
- положительная 2-2,5 "+"	6	10	19	10	45 (42,2%)
- слабо положительная 1-1,5 "+"	14	0	0	27	41 (38,6%)
Сенсibilизация выявленная к одной группе аллергена	14	4	3	17	38 (19,2%)
Сенсibilизация выявленная к аллергенам различных групп	6	16	26	20	68 (64,5%)

Примечание: 1 гр. - базисная терапия, 2 группа - САВ, 3 гр. - базис + САВ, 4 гр. - базис + неспецифическая иммуноterapia.

болевания в этой группе больных составила от 6 месяцев до трех лет. Преобладали сопутствующие заболевания кожи в виде атопического дерматита у 14 детей (70%) и у 6 детей отмечалась сопутствующая патология ЛОР-органов. В аллергоотделении эти дети получали базисную терапию согласно Национального консенсуса по раннему выявлению, лечению и профилактике БА у детей в РФ.

Во вторую группу были включены 19 пациентов, которые получали специфическую аллерговакцинацию (САВ). В ней преобладали дети школьного возраста. Из них 12 детей (63,4%) младшего школьного возраста и 7 детей (36,6%) подросткового возраста. Длительность заболевания в этой группе составила от 3 до 5 лет. Из сопутствующих заболеваний преобладала патология ЛОР-органов и атопический дерматит. По форме заболевания 10 (51%) детей имели среднетяжелую форму БА и 9 (49%) детей - легкую.

В третью группу были включены 29 пациентов, которые получали комбинированную терапию в виде сочетания базисной терапии и САВ. В этой группе преобладали дети со среднетяжелой формой БА - 19 человек (или 65%) и 10 человек (или 35%) с легкой. В возрастном аспекте преобладали школьники - 26 детей (или 90%). Из сопутствующих заболеваний на первом месте стояла патология ЛОР-органов.

В четвертую группу были включены 37 детей, которые наряду с базисной терапией получали неспецифическую иммунотерапию: иммуноглобулин противоллергический, гистоглобулин, аутосеротерапию по стандартным схемам. Длительность заболевания в этой группе составила от 6 месяцев до 5 лет. По форме заболевания преобладали пациенты со среднетяжелым течением БА (30 детей или 82%). В возрастном аспекте: до 3-х лет было 5 детей (или 8%), дошкольного возраста - 12 детей (или 32%), младшего школьного возраста 11 детей (или 30%) и подросткового возраста 11 детей (или 30%). Из них страдали сопутствующей патологией со стороны ЛОР-органов 17 детей, атопическим дерматитом - 20 детей.

Наследственность по атопии была отягощена в 57% случаев.

Для выбора варианта терапии проводилось аллергологическое обследование, которое включало сбор аллергологического анамнеза и постановку кожных скарификационных проб стандартным методом с использованием гистамина для определения реактивности кожи и тест-контрольной жидкости.

Распределение больных в группах (табл. 3) по степени выраженности кожной пробы с аллергеном домашней пыли было следующим: во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й и 4-й наблюдалось большее количество больных с выраженностью кожной пробы 3 "+". У большинства больных (42,2%) отмечена высокая степень кожной сенсibilизации к аллергену домашней пыли 2-2,5 "+". Больные имевшие слабо положительную скарификационную пробу 1 "+" (38,6%) включались в исследование только при наличии четкой причинно-следственной связи появления симптомов заболевания после контакта с аллергеном, наличия атопического типа конституции, а также в случае положительного эффекта ранее проводимого курса базисной терапии.

Сенсibilизация к одной группе аллергенов выявлена у 38 (36,1%) больных, к аллергенам различных групп (то есть полисенсibilизация) - у 68 больных (64,5%). В 3-й группе по сравнению с 1-й, 2-й и 4-й выявлено большее количество больных с полисенсibilизацией. Степень выраженности сенсibilизации к аллергену домашней пыли, а также форма и степень астмы учитывались нами при выполнении алергометрического титрования на слизистой полости носа и коже и последующем выборе начальной дозы аллергена для курса САВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был проведен сравнительный анализ стоимости фармакотерапии больных БА в стационаре. Так, для 4-й группы больных, которые получали базисную терапию и неспецифическую иммунотерапию (НИТ), учитывались цены на основ-

ные лекарственные препараты соответственно ценам в аптеках г. Витебска на 2002 год (табл. 4).

Наиболее дорогостоящей оказалась

схеме №4 с длительностью курса 11 дней и ценой для одного больного - 13294 белорусских рублей (табл. 5). Длительность ремиссии в 4-й группе контролировали

Таблица 4

Стоимость медикаментозного лечения БА в аллергологическом отделении

Наименование препаратов	Стоимость 1 дозы (бел. руб.)	Стоимость 1 к / дня (бел. руб.)	Курс лечения (бел. руб.)	Стоимость курса лечения (бел. руб.)
Схема №1			5 дней	
Р-р эуфиллина 2,4%-10,	88	176	880	8786
Сальбутамол	22	132	660	
Теопэк	20	40	440	
Энтеросгель	453	1361	6806	
Схема №2			16 дней (5 ампул)	
Противоаллерг. Ig	852		4260	21092
Тайлед	253	1012	16192	
Кленбутерол	20	40	640	
Схема №3			11 дней	
Аутосыворотка	132	132	1320	20196
Интал	205	1640	18040	
Кетотифен	18	36	396	
Теопэк	20	40	440	
Схема №4			11 дней	
Аутосыворотка	132	132	1320	13294
Тайлед	253	1012	11138	
Кленбутерол	20	40	440	
Кетотифен	18	36	396	
Схема №5			14 дней	
Гистоглобулин	233	233	1864	17096
Тайлед	153	1012	14168	
Теопэк	20	40	560	
Кетотифен	18	36	504	

Таблица 5

Распределение больных 4-й группы по схемам лечения с учетом цены

Форма БА	Кол-во детей	№ схемы терапии	Курс лечения, дни	Общая длительность, дни	Цена курса на 1 ребенка	Всего (бел. руб.)	Повторный курс прошли дети через		
							3 мес	6 мес	12 мес
Тяжелая	4	№1	5	21	8786	30478	4	3	2
		№2	16		21092				
Легкая	3	№5	14	14	17096	17096		3	
Средней тяжести	10	№2	16	16	21092	21092	10	8	5
	10	№3	11	11	20196	20196	8	7	6
	10	№4	11	11	13294	13294	10	6	6

терапия БА в период обострения, когда применялись одновременно 2 схемы (1-я и 2-я) и длительность лечения составила 21 день, цена - 29879 белорусских рублей. Наиболее дешевым оказалось лечение по

каждые 3, 6 и 12 месяцев. Для этого дети приглашались в аллергологическое отделение на плановые курсы реабилитации.

Длительность ремиссии в 4-й группе через 12 месяцев после трех курсов терапии при среднетяжелой БА наибольшей оказалась при лечении по схемам №2

и №4, при которых в качестве базисной терапии применялся тайлед, и в качестве неспецифической иммунотерапии - курс аутоыворотки и противоаллергенного

Таблица 6

Длительность ремиссии после курсов медикаментозной терапии

Форма БА	Тяжелая n=4	Легкая n=3	Средней тяжести n=30		
Кол-во детей	4	3	10	10	10
№ схемы	1+2	5	2	3	4
Длительность ремиссии после 1-го курса					
1 месяц	3	0	-	-	-
3 месяц	1	0	3	6	3
6 месяц	0	3	7	4	7
12 месяц	0	0	-	-	-
Кол-во детей	4	-	8	9	8
№ схемы	3	-	3	2	3
Длительность ремиссии после 2-го курса					
1 месяц	1	-	-	-	-
3 месяц	2	-	-	-	-
6 месяц	1	-	6	6	4
12 месяц	0	-	2	3	4
Кол-во детей	3	3	7	8	8
№ схемы	5	5	5	5	5
Длительность ремиссии после 3-го курса					
1 месяц	-	-	-	-	-
3 месяц	1	-	-	-	-
6 месяц	2	-	1	3	1
12 месяц	0	3	6	5	7

Таблица 7

Средняя стоимость противоастматических препаратов в аптеках г. Витебска на декабрь 2001 года

Препарат	Доза	Число доз в упаковке	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость упаковки, \$ США
Астмопент	75 мг	400	5910	3,74
Атровент	20 мг	200	3408	2,15
Беродуал	20мкг+50мкг	200	7869	4,97
Беротек	100 мкг	200	14082	8,90
Дитек	1мг+50мкг	200	18328	11,59
Ингакорт	250 мкг	120	171168	10,85
Интал (аэрозоль)	1 мг	200	22898	14,47
Интал (капсулы)	20 мг	30	9877	6,24
Кетаастма (табл)	1 мг	100	6792	4,29
Кетотифен (табл)	1 мг	30	2134	1,35
Сальбутамол	100 мг	200	2897	1,83
Тайлед	2 мг	112	28386	17,94
Теопек (табл)	300 мг	50	1710	1,08
Эуфиллин (табл)	150 мг	10	60	0,04

глобулина (табл. 6).

В нашем исследовании была изучена стоимость курса САВ при использовании подкожного метода введения аллергена. Цена одного флакона стандартного коммерческого аллергена домашней пыли (10 000 PNU) в XII 2001 года в г. Витебске составляла 7800 рублей РБ (4,93 \$ по курсу). Доза аллергена при подкожном методе САВ в стационаре составила $3800 \pm 312,7$ PNU. Стоимость самого курса САВ в месяц в среднем составила 1159,7 рублей РБ (0,73 \$) при подкожном методе. Средняя продолжительность пребывания больного в стационаре составила $24,1 \pm 1,1$ дня. Стоимость пребывания больного в стационаре рассчитывали как произведение продолжительности пребывания в стационаре (в днях) и стоимости одного дня пребывания (9568 рублей или $\approx 6,00$ \$ - средняя стоимость за 11 месяцев 2001 года, официальный курс USD Национального банка РБ на 04.01.2002г - 1582,00 рублей РБ).

Стоимость пребывания больного в стационаре составила при подкожной САВ - 220974,4 рублей (145,3 \$). Следует отметить, что при парентеральном методе введения аллергена возрастают расходы на амбулаторно-поликлиническую помощь за счет визитов к аллергологу и инъекций аллергена. Стоимость подкожной инъекции в декабре 2001 года при проведении САВ составила 60 рублей, стоимость первичного приема аллерголога - 1100 рублей, каждого последующего 330 рублей. Суммарная стоимость подкожной САВ составила - 13916 ± 1126 рублей ($8,80 \pm 0,71$ \$). Нами был проведен сравнительный анализ стоимости САВ и фармакотерапии у больных среднетяжелой БА.

Цены на основные лекарственные препараты, используемые при лечении больных БА, представлены в таблице 7.

При оценке стоимости лечения АБА учитывали данные о частоте использования беротека и интала больными за предшествующий САВ месяц и на протяжении месяца до завершения годового курса лечения. Полученные результаты представлены в таблице 8.

Проведение САВ позволило снизить объем базисной терапии инталом и

частоту использования беротека. Затраты на беротек снизились при подкожной САВ на $61 \pm 5,1\%$ ($p > 0,05$), на интал - на $67,4 \pm 4,3\%$. Следовательно? увеличение затрат на стоимость подкожного метода САВ окупается снижением затрат на последующую фармакотерапию после использования этого метода.

Следует отметить, что стоимость самого курса САВ в месяц в среднем составила 1159,7 рубля (0,73 \$) при подкожном методе, тогда как стоимость одного месяца лечения больного среднетяжелой БА, использующего только β_2 -агонисты (беротек) и препараты базисной терапии (интал), в нашем исследовании была $19162,38 \pm 1384,2$ рубля (1211 \$). Таким образом, был достигнут значительный экономический эффект - САВ оказалась в 16,6 раза дешевле медикаментозной терапии больного АБА среднетяжелого течения.

Для более полной интерпретации результатов эффективности лечения был проведен анализ анамнестических данных больных 2 группы, получавших курсы САВ. Особое внимание уделялось изучению неблагоприятных факторов, влияющих на эффективность лечения. В качестве таких факторов рассматривали воздействие на организм больного специфических и/или неспецифических агентов, которые вызывали обострение заболевания. Среди неблагоприятных факторов преобладали следующие: отсутствие элиминационного режима в домашних условиях, полисенситизация, курение родителей, частые ОРВИ.

Все больные, получавшие САВ, были разделены на 2 группы: группа "неуспех" (9 больных), имеющих неудовлетворительные и удовлетворительные результаты лечения и группа "успех" (10 больных), имеющих хорошие и отличные результаты аллерговакцинации.

Выявлено, что в группе "неуспеха" было больше больных, имевших какие-либо неблагоприятные факторы по сравнению с группой "успеха": 9 (100%) и 7 (70%). Различия по причинам, снижающим эффективность САВ, были выявлены, прежде всего, для элиминационного режи-

ма и сочетания нескольких неблагоприятных факторов.

В процессе исследования было выявлено, что результаты САВ зависели также от числа проводимых курсов. Повторные курсы лечения были проведены больным, имевшим положительные результаты предыдущей аллерговакцинации - 15.

Как показано в таблице 10, при проведении повторного курса подкожной САВ увеличилось число отличных (с 1 до 3) и хороших результатов (с 8 до 10), число удовлетворительных результатов уменьшилось в сравнении с первым годом лечения (с 6 до 2).

Таким образом, определяющее значение для сохранения положительных результатов имеет регулярное проведение САВ и отсутствие продолжительных перерывов между курсами лечения.

ВЫВОДЫ

1. Применение базисной терапии при лечении детей с БА способствует урежению приступов и более легкому ее течению, но в то же время достигаемый эффект не является стабильным и после ее отмены отмечается обострение болезни.
2. Включение в терапию БА неспецифиче-

Таблица 8

Стоимость лечения беротеком и инталом больного АБА среднетяжелого течения за месяц, предшествующий проведению САВ и после завершения курса лечения

Группа больных 2 метод САВ n = 19	Затраты на беротек за месяц			Затраты на интал за месяц		
	До САВ	После САВ	% снижения затрат	До САВ	После САВ	% снижения затрат
	1686,45	658,54	61±5,1	12296,28	4016,5±421,1	67,4±4,3

Таблица 9

Факторы, влияющие на эффективность САВ

Группа больных n=19	Отсутствие элиминационного режима	Полисенситизация	Курение родителей	Сочетание неблагоприятных факторов	Нет отрицательных факторов
успех (n=10)	2	7	4	5	4
неуспех (n=9)	7	5	3	9	2

Таблица 10

Результаты эффективности курсов САВ больных АБА при подкожном методе введения аллерговакцины домашней пыли

кол-во больных n=15	1-й курс аллерговакцинации				2-й курс аллерговакцинации			
	отл	хор	Удовл	Неуд	отл	хор	Удовл	неуд
	1	8	6	0	3	10	2	0

Проведенный нами анализ длительности ремиссии показал, что у 19,9% больных, получавших САВ, ремиссия астмы составила 1,5-2 года. Приступы удушья возобновлялись у больных, которые не выполняли рекомендации аллерголога по длительности проведения поддерживающей терапии аллерговакцинами, не соблюдали режим элиминации аллергенов.

ской иммунотерапии (схема №4 - курсы аутосыворотки; схема №2 - противоаллергический иммуноглобулин) определяет более высокий контроль за болезнью и позволяет уменьшить расходы на базисную терапию.

3. Наибольшая ремиссия нами получена при проведении САВ (1,5-2 года у 19,9% больных), особенно после проведения повторных курсов лечения и при условии со-

блюдения элиминационного режима, что позволило снизить объем базисной терапии. А увеличение затрат на стоимость подкожного метода САВ окупается снижением затрат на последующую фармакотерапию после использования этого метода и оказывает позитивное влияние на течение БА в долгосрочном плане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И. И. Вчера, сегодня и завтра детской аллергологии // Педиатрия.- 2003.-№4.-с.38-43.
2. Балаболкин И. И., Рылеева И. В., Дмитриева М. Л. и др. Клинико-иммунологическая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при atopической бронхиальной астме у детей // Успехи клинической иммунологии и аллергологии /Под ред. А. В. Караулова.-М.: Регионарное отделение РАЕН, 2001.-Т.2.-с. 514с.
3. Выхристенко Л. Р. Клинико-иммунологическая оценка эффективности специфической алерговакцинации при atopической бронхиальной астме // Актуальные проблемы пульмонологии: Тез. докл. III Республиканской научно-практической конференции.-Минск, 2001.-с. 34-35.
4. Новиков Д. К., Новикова В. И., Доценко Э. А. Бронхиальная астма у взрослых и детей.- Москва-Витебск, 1998.-336 с.
5. Янченко В. В., Выхристенко Л. Р., Новиков П. Д., Новиков Д. К. Диагностика аллергии // Аллергология и иммунология: Тез. докл. III съезда иммунологов и аллергологов СНГ.-Сочи, 2000.-Т.1, №2.-41с.

SUMMARY

N. V. BOGDASAROVA INFLUENCE OF DIFFERENT METHODS OF THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN ON CONTROL OF THE DISEASE AND DECREASING OF EXPENCES ON BA- SIC THERAPY

It is established that using of the bronchial asthma (BA) assisfs move atlaens and ist severity, but it is nessesary always use cous taht pharmacotherapy. Including in the therapy besioles of tailed nonspecific immunotherapy gives better control on disease and allows to decrese the expences on basic therapy we have the longest remission in using of SAV (specific allergovaccination), which leads to the decreasing of basic therapy and expenceses for the following pharmacotherapy.